

Rec'd

TO

26 MAY 2005

PCT/EP

104536782
03/13469

REC'D 28 JAN 2004

WIPO

PCT



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGIA

Oficina Española
de Patentes y Marcas

CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200202755, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 29 de Noviembre de 2002.

Madrid, 27 de octubre de 2003

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

CARMEN LENCE REIJA

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

BEST AVAILABLE COPY



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

NUMERO DE SOLICITUD

P20 0202755

02 NOV 29 16:34

FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.

FECHA Y HORA PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.

(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN: **MADRID** CÓDIGO **28**

(1) MODALIDAD:

☒ PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD

(2) TIPO DE SOLICITUD:

☐ ADICIÓN A LA PATENTE
☐ SOLICITUD DIVISIONAL
☐ CAMBIO DE MODALIDAD
☐ TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA
☐ PCT: ENTRADA FASE NACIONAL

(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN:

MODALIDAD
N° SOLICITUD
FECHA SOLICITUD

(5) SOLICITANTE (S): APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL
LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

NOMBRE

NACIONALIDAD
ESPAÑOLA

CÓDIGO PAÍS
ES

DNI/CIF
A-08037236

CNAE

PYME

(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE:

DOMICILIO **Avd. Mare de Deu de Montserrat, 221**

LOCALIDAD **BARCELONA**

PROVINCIA **BARCELONA**

PAÍS RESIDENCIA **ESPAÑA**

NACIONALIDAD **ESPAÑOLA**

TELÉFONO

CORREO ELECTRÓNICO

CÓDIGO POSTAL **08041**

CÓDIGO PAÍS **ES**

CÓDIGO PAÍS **ES**

(7) INVENTOR (ES):

APELLIDOS

NOMBRE

NACIONALIDAD

CÓDIGO

**ESTEVE-SOLER
SAENZ DE TEJADA-GORMAN
ANGULO-FRUTOS**

**JOSE
ÍÑIGO
JAVIER**

**ESPAÑOLA
ESPAÑOLA
ESPAÑOLA**

PAÍS
**ES
ES
ES**

(8)

☐ EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR

☒ EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR

(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO:

☒ INVENC. LABORAL

☒ CONTRATO

☐ SUCESIÓN

(10) TÍTULO DE LA INVENCION:

USO DE LOS COMPUESTOS 2,5-DIHIROXIBENCENOSULFÓNICOS PARA LA FABRICACION DE UN MEDICAMENTO.

(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA:

☐ SI

☒ NO

(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR

FECHA

(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD:

CÓDIGO
PAÍS

NÚMERO

FECHA

PAÍS DE ORIGEN

(14) EL SOLICITANTE SE ACOGE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES

☐

(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLENESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES)

ANGEL DAVILA BAZ, 544/4 - C/ GOYA, Nº 11 - 28001 MADRID

(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN:

☒ DESCRIPCIÓN Nº DE PÁGINAS: 27

☒ Nº DE REIVINDICACIONES: 25

☐ DIBUJOS. Nº DE PÁGINAS:

☐ LISTA DE SECUENCIAS Nº DE PÁGINAS:

☒ RESUMEN

☐ DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

☐ DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN

☒ JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD

☐ HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

☐ PRUEBAS DE LOS DIBUJOS

☐ CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN

☐ OTROS:

FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE

A. DAVILA BAZ 544/4

Nº Col. 580

(VER COMUNICACIÓN)

FIRMA DEL FUNCIONARIO

NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN:

Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.

ILMO. SR. DIRECTOR DE LA OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

informacion@oepm.es
www.oepm.es

C/ PANAMÁ, 1 • 28071 MADRID

MOD. 310/1 - 1 - EJEMPLAR PARA EL EXPEDIENTE

NO CUMPLIMENTAR LOS RECUADROS ENMARCADOS EN ROJO



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

NÚMERO DE SOLICITUD

P20 0202 755

FECHA DE PRESENTACIÓN

RESUMEN Y GRÁFICO

RESUMEN (Máx. 150 palabras)

La presente invención se refiere al uso de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos para la fabricación de un medicamento destinado a la regulación de la síntesis del óxido nítrico (ON) y/o regulación del FHDE (factor hiperpolarizador derivado del endotelio) en el endotelio de humanos o animales, administrándose el medicamento a una dosis diaria de < 500 mg de compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula I.

GRÁFICO



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

(21) NÚMERO DE SOLICITUD
P 2 0 0 2 0 2 7 5 5

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN

(62) PATENTE DE LA QUE ES
DIVISORIA

(31) NÚMERO

DATOS DE PRIORIDAD

(32) FECHA

(33) PAÍS

(71) SOLICITANTE (S)

LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.

DOMICILIO Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, 08041
BARCELONA

NACIONALIDAD española

(72) INVENTOR (ES) D. JOSE ESTEVE-SOLER., D. IÑIGO SAENZ DE TEJADA-GORMAN., D. JAVIER ANGULO-FRUTOS

(51) Int. Cl.

GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)

(54) TÍTULO DE LA INVENCION

USO DE LOS COMPUESTOS 2,5-DIHIROXIBENCENOSULFO-
NICOS PARA LA FABRICACION DE UN MEDICAMENTO.

(57) RESUMEN

La presente invención se refiere al uso de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos para la fabricación de un medicamento destinado a la regulación de la síntesis del óxido nítrico (ON) y/o regulación del FHDE (factor hiperpolarizador derivado del endotelio) en el endotelio de humanos o animales, administrándose el medicamento a una dosis diaria de < 500 mg de compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula I.

**USO DE LOS COMPUESTOS 2,5-DIHIIDROXIBENCENOSULFÓNICOS
PARA LA FABRICACIÓN DE UN MEDICAMENTO.**

La presente invención se refiere al uso de los
5 compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos para la
fabricación de un medicamento destinado a la regulación
de la síntesis del óxido nítrico (ON) y/o regulación del
FHDE (factor hiperpolarizador derivado del endotelio) en
el endotelio humano o animal, por el que se administra el
10 medicamento a una dosis diaria de < 500 mg de compuestos
2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I.

El óxido nítrico (ON) ejerce funciones cítricas y
diversas en el sistema cardiovascular. El trastorno de
la producción y/o función del NO tiene un papel relevante
15 en una serie de trastornos cardíacos y en aquellos
asociados a diabetes o impotencia („Nitric Oxide: A New
Paradigm for Second Messengers", James F. Kerwin Jr. et
al., Journal of Medicinal Chemistry, 1995, Volume 38,
Number 22, 4343-4362; „Consequences of reduced production
20 of NO on vascular reactivity of porcine coronary arteries
after angioplasty: importance of EDHF", Thollon et al.,
British Journal of Pharmacology, 2002, 136, 1153-1161).

WO97/37647 describe el uso de los compuestos
2,5-dihidroxibencenosulfónicos para la fabricación de
25 medicamentos destinados a la normalización de la función
endotelial, al tratamiento de la disfunción sexual, al
tratamiento de las complicaciones vasculares de la
diabetes y al tratamiento de los trastornos vasculares de

diabetes y al tratamiento de los trastornos vasculares de origen endotelial. Sin embargo, según el estado de la técnica anterior, a pacientes que precisan este tipo de tratamiento debe administrarse una dosis diaria
5 relativamente grande de uno o más de estos compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos, es decir, hasta 2000 mg al día, para obtener el efecto beneficioso deseado.

La administración de un medicamento que contiene compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos a dosis
10 elevadas es problemática por una serie de razones. En estos compuestos se conocen efectos secundarios adversos, aunque de rara manifestación, como sobrecargas intestinales, reacciones cutáneas, fiebre, artralgias o cambios en el cuadro hematológico.

15 Además, muchos pacientes presentan graves problemas psicológicos al enfrentarse a la necesidad de tomar una cantidad elevada de un medicamento. En consecuencia, la dosis diaria total de este tipo de medicamentos suele distribuirse en varias dosis más pequeñas, que se
20 administran al paciente varias veces al día. Sin embargo, ello requiere que el paciente -o en caso de un animal, su propietario- cumpla un estricto esquema de tomas de la medicación, lo que lleva, con frecuencia, a un cumplimiento insuficiente.

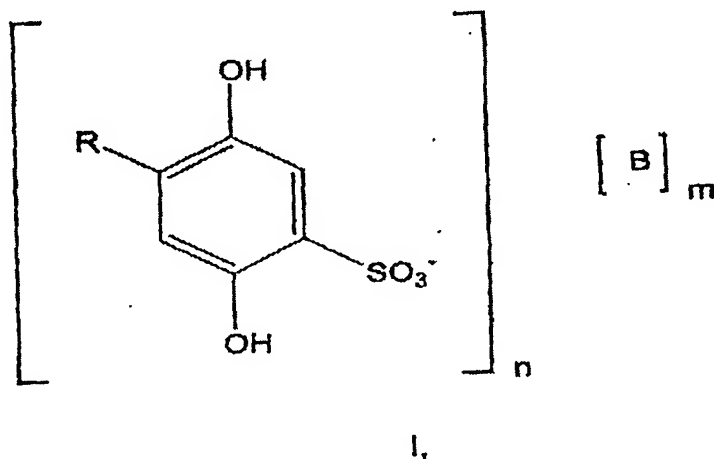
25 Por ello, el objetivo de la presente invención era proporcionar un medicamento para la regulación la síntesis del óxido nítrico (ON) en el endotelio humano o animal que evite las desventajas de los medicamentos

conocidos por los niveles científicos anteriores. El medicamento preferentemente también debería ser útil en la regulación del FHDE (factor hiperpolarizador derivado del endotelio), un factor fundamental en la relajación vascular dependiente del endotelio, conocido, por ejemplo, de „Human coronary arteriolar dilation to arachidonic acid depends on cytochrome P-450 monooxygenase and Ca^{2+} - activated K^+ channels" , H. Miura, DD. Guterman, Circ. Res., 83, 501-507, 1998; 5 „Endothelium-derived hyperpolarizing factor. Identification and mechanisms of action in human subcutaneous resistance arteries" , Coats et al., Circulation, 103, 1702-1708, 2001; „Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation" , Halcox et al., Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 280, H2470-H2477, 2001; 15 „Endothelium-dependent hyperpolarization as a remote anti-atherogenic mechanism" , S. Selemidis, Thomas M. Cocks, TRENDS in Pharmacological Science Vol. 23 No. 5, 20 213, 2002). Dichas descripciones de la literatura se incorporan aquí como referencia y forman parte de la presentación.

Sorprendentemente, ahora se ha observado que una dosis diaria total, inferior a 500 mg de uno o más de los 25 compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I siguiente es suficiente para regular la síntesis del óxido nítrico (ON) en el endotelio de humanos o animales.

Además, se ha observado que los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I indicados abajo también son útiles en la regulación del FHDE (factor hiperpolarizador derivado del endotelio), cuando se administran a una dosis total inferior que 500 mg.

En consecuencia, un aspecto de la presente invención es el uso de al menos uno de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la siguiente fórmula general I.



donde

- 15 R representa H o SO_3^- ,
 B representa al menos un catión;
 n representa 1 ó 2;
 m representa 1 ó 2,

opcionalmente en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la regulación de la síntesis del óxido nítrico (ON) y/o la regulación del FHDE (factor hiperpolarizador derivado del endotelio) en el endotelio de humanos o animales, administrándose el medicamento a una dosis diaria de < 500 mg de compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I.

10

El medicamento según la presente invención es adecuado para su administración a humanos y a animales, por el que se prefiere el uso de al menos uno de los compuestos 2,5-dihidrobencenosulfónicos de la fórmula general I.

El catión B en los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I puede ser cualquier catión fisiológicamente aceptable, conocidos para los expertos medios en la materia, por ejemplo, de P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Editors), "Handbook of Pharmaceutical Salts - Properties, Selections and Use", Editorial Helvetica Chimica Acta, Zurich, Suiza, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002, que se incorpora aquí como referencia y forma parte de la descripción. Los expertos medios en la materia comprenden que el catión B ha de elegirse de forma que la carga global de los compuestos 2,5-

dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I sea neutra.

La presente invención abarca el uso de una mezcla de al menos dos de los compuestos 2,5-
5 dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I arriba mencionados, así como sales mixtas de estos compuestos, es decir, compuestos con diferentes cationes B y/o diferentes residuos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos.

Preferentemente, el(los) catión(es) de los
10 compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I se selecciona(n) a partir del grupo consistente en Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ y $[\text{NH}_4\text{R}_x]^+$, donde x es 0, 1, 2, 3, ó 4 y R representa un radical alquilo- C_{1-4} ramificado o no ramificado. Si x es superior a 1, es decir, si existen
15 dos o más radicales alquilo en el catión $[\text{NH}_4\text{R}_x]^+$, pueden ser idénticos o diferentes, por lo que se prefiere que sean radicales alquilo idénticos.

Preferiblemente el medicamento puede integrar uno o más compuestos seleccionados del grupo consistente en 2,5
20 dihidroxibencenosulfonato de calcio (dobesilato cálcico), dietilamin- 2,5-dihidroxibencenosulfonato (etamsilato) y bis(dietilamin)-2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato (persilato). De forma particularmente preferida, para la fabricación del medicamento según la presente invención,
25 se usa el 2,5-dihidroxibencenosulfonato de calcio (dobesilato cálcico).

Los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I que se utilizan en la invención también pueden estar en forma de solvatos, en especial, en forma de hidratos. La fabricación de los compuestos 2,5-
5 dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I, así como de sus solvatos, puede conseguirse mediante el uso de reactivos y métodos conocidos por los expertos medios en la materia.

La fabricación del 2,5-dihidroxibencenosulfonato de
10 calcio (dobesilato cálcico) y del dietilamin 2,5-dihidroxibencenosulfonato (etamsilato) es conocida a partir de, por ejemplo, "The Merck Index" -13ª Edición, Merck & Co, R. Rahway, N.J. EE.UU. 2001. La mencionada bibliografía se incorpora de esta forma por referencia y
15 forma parte de la descripción. La fabricación del bis(dietilamin)-2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato (persilato) es conocida, por ejemplo, de la patente francesa FR 73/17709 (Publicación nº 2.201.888). La correspondiente descripción se incorpora aquí por
20 referencia y forma parte de la descripción.

Se ha encontrado que los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I regulan la síntesis del óxido nítrico (ON), así como la función del FHDE (factor hiperpolarizador derivado del
25 endotelio) en el endotelio de humanos y animales a una dosis total de < 500 mg.

Los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula I pueden también ser administrados a los

pacientes, a una dosis diaria total inferior, por ejemplo, a dosis de 100 a < 500 mg, preferentemente de 150 a 450 mg, y más preferentemente aún, de 200 a 400 mg.

Administrando los compuestos 2,5-
5 dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I a una dosis diaria total de < 500 mg, tanto la frecuencia como el alcance de las reacciones secundarias adversas, pueden ser reducidos adicionalmente. La frecuencia de administración del medicamento puede reducirse a dos
10 veces al día, preferentemente a una vez al día, conduciendo así a una mejora de la conformidad de los pacientes.

Puesto que los compuestos 2,5-
dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I
15 regulan la síntesis del óxido nítrico (ON), así como la función del FHDE en el endotelio de humanos o animales, son adecuados para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos basados en una alteración de la producción del óxido nítrico (ON)
20 y/o una alteración de la función del FHDE („Calcium Dobesilate: Pharmacology and Future Approaches“, T. Tejerina, E. Ruiz, Gen. Pharmac. Vol. 31, No. 3, 357-360, 1998).

Preferentemente pueden utilizarse los compuestos
25 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I, arriba mencionados, en la fabricación de un medicamento para la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos de la microcirculación, preferentemente la retinopatía

diabética, de disfunciones sexuales, en particular la
disfunción eréctil („Pharmacological Aspects of Erectile
Dysfunction“, John A. Thomas, Jpn. J. Pharmacol. 89, 101-
112, 2002), de trastornos renales, de trastornos de la
5 microcirculación coronaria y/o de los trastornos
microcirculatorios de las arterias periféricas.

En función de la realización específica, el
medicamento de la presente invención también puede
contener, como constituyentes adicionales, sustancias
10 auxiliares convencionales conocidas por los expertos
medios en la materia.

Los medicamentos según la presente invención pueden
ser fabricados siguiendo los procedimientos estándar
conocidos por los expertos medios en la materia, por
15 ejemplo, de tablas de materias de „Pharmaceutics: the
Science of Dosage Forms“, Second Edition, Aulton, M.E.
(Ed.) Churchill Livingstone, Edinburgh (2002);
„Encyclopedia of Pharmaceutical Technology“, Second
Edition, Swarbrick, J. and Boylan J.C. (Eds.), Marcel
20 Dekker, Inc. New York (2002); „Modern Pharmaceutics“,
Fourth Edition, Banker G.S. and Rhodes C.T. (Eds.) Marcel
Dekker, Inc. New York 2002 and „The Theory and Practice
of Industrial Pharmacy“, Lachman L., Lieberman H. and
Kanig J. (Eds.), Lea & Febiger, Philadelphia (1986). La
25 correspondientes descripciones se incorporan como
referencia y forman parte de la presentación.

En una realización preferible de la presente invención, el medicamento es adecuado para administración por vía oral.

Si el medicamento es adecuado para la administración oral, puede preferiblemente estar en forma de comprimido, cápsula o suspensión.

El medicamento de la presente invención también puede estar en forma de multipartículas, preferentemente en pellets o gránulos, opcionalmente comprimidos en un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado. Líquidos adecuados son conocidos para los expertos medios en la materia.

En una realización preferible de la presente invención, el medicamento incorpora al menos uno de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I, opcionalmente en forma de solvato, al menos parcialmente en forma de liberación sostenida.

Al incorporar uno o más de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I, opcionalmente en forma de un solvato, al menos parcial o completamente en forma de liberación sostenida, es posible ampliar la duración de su efecto, posibilitando que se produzcan las acciones beneficiosas de este tipo de forma de liberación sostenida, por ejemplo, el mantenimiento de concentraciones terapéuticas óptimas en plasma o tejidos.

Las formas de liberación sostenida, así como los materiales y métodos de su preparación, son conocidos por

los expertos en la materia, por ejemplo, de las tablas de materias de „Modified-Release Drug Delivery Technology“, Rathbone, M.J. Hadgraft, J. and Roberts, M.S. (Eds.), Marcel Dekker, Inc., New York (2002); „Handbook of
5 Pharmaceutical Controlled Release Technology“, Wise, D.L. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York, (2000); „Controlled Drug Delivery“, Vol. I, Basic Concepts, Bruck, S.D. (Ed.), CRC Press Inc., Boca Raton (1983) y de Takada, K. and Yoshikawa, H., „Oral Drug delivery“, Encyclopedia of
10 Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2, 728-742; Fix, J., „Oral drug delivery, small intestine and colon“, Encyclopedia of Controlled Drug Delivery, Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 2,
15 698-728. Las correspondientes descripciones se incorporan por referencia y forman parte de la descripción.

Si el medicamento según la presente invención comprende al menos uno de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I, al
20 menos parcialmente en forma de liberación sostenida, la mencionada liberación sostenida puede conseguirse preferentemente por la aplicación de al menos un recubrimiento o provisión de matriz que comprende al menos un material de liberación sostenida.

25 El material de liberación sostenida se basa preferentemente en un polímero natural semisintético o sintético, no hidrosoluble, opcionalmente modificado, o en una cera, o grasa, o alcohol graso, o ácido graso

natural semisintético o sintético, o en una mezcla de al menos dos de los compuestos arriba mencionados.

Los polímeros no hidrosolubles utilizados para fabricar el material de liberación sostenida se basan preferentemente en una resina acrílica, que se selecciona preferentemente a partir del grupo de los poli(met)acrilatos, más preferentemente de los polialquilo(C₁₋₄)(met)acrilatos, polidialquilamino(C₁₋₄)alquilo(C₁₋₄)(met)acrilatos y/o copolímeros o mezclas de ellos, y, más preferentemente aún, de los copolímeros del etilacrilato y el metilmetacrilato con una relación molar monomérica 2:1 (Eudragit NE30D®), copolímeros del etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:2:0,1 (Eudragit RS®), copolímeros del etilacrilato, metilmetacrilato y cloruro de trimetilamonioetilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:2:0,2 (Eudragit RL®), o una mezcla de al menos dos de los copolímeros arriba mencionados. Estos materiales de recubrimiento están disponibles comercialmente como dispersiones acuosas de látex al 30 % p., es decir, como Eudragit RS30D®, Eudragit NE30D® o Eudragit RL30D®, y también pueden utilizarse como tales a efectos de recubrimiento.

En otra realización, el material de liberación sostenida se basa en derivados no hidrosolubles de celulosa, preferentemente alquilcelulosa, prefiriéndose en especial la etilcelulosa o los ésteres de celulosa,

por ejemplo, acetatocelulosa. Las dispersiones de etilcelulosa acuosa están disponibles comercialmente, por ejemplo, con las marcas Aquacoat® o Surelease®.

Como ceras, grasas o alcoholes grasos naturales, 5 semisintéticos o sintéticos, el material de liberación sostenida puede basarse en cera de carnauba, cera de abejas, glicerolmonoestearato, glicerolmonobehenato, glicerolditripalmitoestearato, cera microcristalina, alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o una mezcla 10 de al menos dos de estos componentes.

Los polímeros de material de liberación sostenida arriba mencionados también pueden incorporar un plastificante convencional fisiológicamente aceptable en cantidades conocidas por los expertos medios en la 15 materia.

Ejemplos de plastificantes adecuados son diésteres lipofílicos de un ácido dicarboxílico alifático o aromático con 6 a 40 átomos de carbono y un alcohol alifático con 1 a 8 átomos de carbono, como por ejemplo, 20 dibutilftalato, dietilftalato, dibutilsebacato o dietilsebacato, ésteres hidrofílicos o lipofílicos del ácido cítrico, por ejemplo, trietilcitrato, tributilcitrato, acetiltributilcitrato o acetiltriethylcitrato, polietilenglicoles, 25 propilenglicoles, ésteres del glicerol, por ejemplo, triacetina, Myvacet® (mono y diglicéridos acetilados, $C_{23}H_{44}O_5$ a $C_{25}H_{47}O_7$), triglicéridos de cadena media (Miglyol®), ácido oleico o mezclas de al menos dos de los

mencionados plastificantes. Las dispersiones acuosas de Eudragit RS® y opcionalmente de Eudragit RL®, contienen principalmente trietilcitrate. El material de liberación sostenida puede incorporar uno o más plastificantes en 5 cantidad de, por ejemplo, 5 a 50 % p. en función de la cantidad de polímero(s) utilizada.

El material de liberación sostenida también puede contener otras sustancias auxiliares convencionales conocidas por los expertos medios en la materia, por 10 ejemplo, lubricantes, pigmentos coloreados o surfactantes.

El medicamento de la presente invención también puede tener al menos un recubrimiento entérico que se disuelve en función del pH. Debido a este recubrimiento, 15 el medicamento puede pasar por el estómago sin disolverse y los compuestos de la fórmula general I sólo se liberarán en el tracto intestinal. El recubrimiento entérico se disuelve preferentemente a un pH entre 5 y 7,5.

20 El recubrimiento entérico puede basarse en cualquier material entérico conocido por los expertos en la materia, por ejemplo, en copolímeros del ácido metacrílico/metilmetacrilato con una relación molar monomérica 1:1 (Eudragit L®), copolímeros del ácido 25 metacrílico/metilmetacrilato con una relación molar monomérica de 1:2 (Eudragit S®), copolímeros del ácido metacrílico/etilacrilato con una relación molar monomérica de 1:1 (Eudragit L30D-55®), copolímeros del

ácido metacrílico/metilacrilato/metilmetacrilato con una relación molar monomérica de 7:3:1 (Eudragit FS®), shellac, hidroxipropilmetilcelulosa-acetatosuccinato, acetatocelulosa-ftalatos o una mezcla de al menos dos de
5 estos componentes que también pueden utilizarse opcionalmente en combinación con los poli(met)acrilatos no hidrosolubles arriba mencionados, preferentemente en combinación con Eudragit NE309D® y/o Eudragit RL® y/o Eudragit RS®.

10 Los recubrimientos del medicamento de la presente invención pueden aplicarse a través de los procesos convencionales conocidos por los expertos medios en la materia, por ejemplo, de Johnson, J.L., „Pharmaceutical tablet coating“, Coatings Technology Handbook (Second
15 Edition), Satas, D. and Tracton, A.A. (Eds), Marcel Dekker, Inc. New York, (2001), 863-866; Carstensen, T., „Coating Tablets in Advanced Pharmaceutical Solids“, Swarbrick, J. (Ed.), Marcel Dekker, Inc. New York (2001), 455-468; Leopold, C.S., „Coated dosage forms for colon-
20 specific drug delivery“, Pharmaceutical Science & Technology Today, 2(5), 197-204 (1999), Rhodes, C.T. and Porter, S.C., Coatings, in Encyclopedia of Controlled Drug Delivery. Mathiowitz, E. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc., New York (1999), Vol. 1, 299-311. Las
25 correspondientes descripciones se incorporan como referencia y forman parte de la descripción.

En otra realización, el medicamento de la presente invención contiene uno o más de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I no sólo en forma de liberación sostenida, sino también en forma no retardada. Mediante combinación con la forma de liberación inmediata, puede obtenerse una dosis inicial elevada para la rápida instauración del efecto beneficioso. La liberación lenta de la forma de liberación sostenida previene entonces que el efecto beneficioso disminuya.

Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante un medicamento que tenga al menos un recubrimiento de liberación inmediata que comprende al menos uno de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I para aportar una rápida instauración del efecto beneficioso después de su administración al paciente.

Métodos farmacológicos:

La regulación de la síntesis del óxido nítrico (ON) por compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos puede ser evaluada de acuerdo con métodos conocidos por los expertos de materia, por ejemplo, de „Effects of calcium dobesilate on the synthesis of endothelium-dependent relaxing factors in rabbit isolated aorta“, T. Tejerina et al., British Journal of Pharmacology (1997), 121, 711-716, „In Vitro Effects of Calcium Dobesilate on the Responsiveness of Spontaneously Diabetic Rat Aorta“, T. Tejerina et al., Jpn. J. Pharmacol., 78, 391-394 (1998) y „Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-

activity in macro- and microvascular endothelial cells", Christoph Suschek et al., British Journal of Pharmacology (1997), 122, 1502-1508. La correspondiente descripción se incorpora como referencia y forma parte de la
5 presentación.

A continuación, se presentan, en un modelo de rata, los métodos para la determinación de la contribución del FHDE (factor hiperpolarizador derivado del endotelio) en la regulación de la contractilidad del músculo liso del
10 pene humano, para la determinación de los efectos de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I en la relajación endotelio-dependiente del músculo liso del pene, así como para la determinación del efecto de estos compuestos en las respuestas eréctiles in
15 vivo.

Reactividad vascular de las arterias de resistencia del pene

Las pequeñas arterias del pene, las arterias helicinas (diámetro de la luz 150 - 400 μ m), que
20 constituyen las ramas terminales de las arterias profundas del pene, se diseccionaron eliminando cuidadosamente el tejido trabecular adherente y, posteriormente, se montaron segmentos de anillos arteriales (de 2 mm de longitud) en dos cables de 40 μ m
25 en miógrafos microvasculares dobles Halpem-Mulvany (J.P. Trading, Aarhus, Dinamarca) para el registro de la tensión isométrica. Los segmentos vasculares se dejaron equilibrar durante 30 min en solución salina fisiológica

(SSF) con la siguiente composición (cada valor en mM):
119 NaCl, 4,6 KCl; 1,5 CaCl₂, 1,2 MgCl₂, 24,9 NaHCO₃, 11
glucosa, 1,2 KH₂PO₄, 0,027 EDTA en agua a 37° C,
gasificado continuamente con una mezcla de un 95% de
5 O₂/5% de CO₂ para mantener un pH de 7,4. Bajo una presión
transmural de 100 mgHg(L₁₀₀), se determinaron *in situ* la
tensión pasiva y la circunferencia interna de los
segmentos vasculares en el momento de la relajación. A
continuación, los segmentos vasculares se dispusieron en
10 una circunferencia interna equivalente a un 90 % de L₁₀₀,
donde el desarrollo de la fuerza era cercano al máximo.
La correspondiente descripción de Mulvany MJ, Halpern W.,
„Contractile properties of small resistance arteries in
spontaneously hypertensive and normotensive rats" , Circ.
15 Res., 41, 19-26, 1977 se incorpora como referencia y
forma parte de la presentación. Posteriormente, se
expusieron las preparaciones a 125 nM K⁺ (KSSF,
sustitución equimolar de NaCl para KCl en SSF) y se midió
la respuesta contráctil. Las arterias se contrajeron con
20 1 µM de norepinefrina (aproximadamente un 80 % de la
contracción inducida por KSSF) y se evaluaron las
respuestas de relajación por adiciones acumulativas de
los compuestos a las cámaras. Los segmentos arteriales
considerados como desprovistos de endotelio funcional no
25 se relajaron con 10 µM de acetilcolina.

Estudios en cámaras orgánicas

Se sumergieron tiras de tejido de cuerpo cavernoso
(3 x 3 x 7 mm) en 8 ml de cámaras orgánicas que contenían

SSF, mantenidas a 37° C y aireadas con una mezcla de un 95% de O₂/5 % de CO₂ para mantener un pH de 7,4. Cada tira tisular se fue tensionando progresivamente hasta obtener una tensión isométrica óptima, determinada por la respuesta contráctil máxima a 1µM de fenilefrina. Los tejidos fueron contraídos con 0,5 - 3 µM de fenilefrina (un 80 % de la contracción inducida por KSSF) y se evaluaron las respuestas de relajación mediante adiciones acumulativas de los compuestos a las cámaras. La correspondiente descripción de Sàenz de Tejada et al., "A Nitric Oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle", J. Clin. Invest. 88, 112-118 se incorpora como referencia y forma parte de la presentación.

Respuestas eréctiles a la estimulación nerviosa cavernosa en ratas anestesiadas

Ratas Sprague-Dawley macho fueron anestesiadas con ketamina (60 mg/kg). El procedimiento quirúrgico consistió en la disección y el aislamiento del nervio cavernoso derecho por incisión abdominal en la línea mediana y exposición de las porciones del cuerpo esponjoso peniano mediante una incisión perineal transversa. Las mediciones de la presión intracavernosa (PIC) se tomaron por inserción en la porción derecha de una aguja de calibre 23 conectada a un transductor de presión desechable (Abbott, Sligo, Irlanda) y un sistema de adquisición de datos (ADInstruments, Castle Hill,

Australia). La arteria carótida izquierda y la vena yugular externa derecha se cateterizaron para la medición constante de la presión arterial y para la infusión de suero fisiológico o fármacos, respectivamente. Se aplicó
5 estimulación eléctrica mediante un delicado electrodo en gancho bipolar de platino a un estimulador y un amplificador de corriente (Cibertec, Madrid, España). Los parámetros de estimulación eléctrica consistieron en impulsos de una duración de 1 ms y una intensidad de
10 corriente de 1,5 mA durante 1 minuto. Las curvas de frecuencia-respuesta se realizaron aplicando una estimulación de 1, 3 y 10 Hz a intervalos de 3 minutos.

Para la evaluación de los efectos agudos de un compuesto 2,5-dihidroxibencenosulfónico de la fórmula
15 general I en las respuestas eréctiles, se ejerció una estimulación de control de 1, 3 y 10 Hz y, después de un periodo de estabilización, se administraron por vía intravenosa el correspondiente compuesto (10 mg/kg) disuelto en hidroxipropil- β -ciclodextrina (Hp β CD) al 20%
20 o el vehículo solo. La estimulación se repitió 60 min después de la administración del correspondiente compuesto o vehículo.

La presente invención se ilustra más abajo mediante ejemplos. Dichas ilustraciones sólo se dan a modo de
25 ejemplo y no limitan el espíritu general de la presente invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1:

Cápsula de gelatina dura que contiene dobesilato
5 cálcico:

Dobesilato cálcico	0,400
g	
Celulosa	0,023
g	
Estearato de magnesio	0,007
g	
Dióxido de silicona coloidal	0,005
g	
<hr/>	
Peso total	0,435
g	

Las cantidades mencionadas de dobesilato cálcico, celulosa, estearato de magnesio y dióxido de silicona coloidal se mezclan bien en un agitador convencional y, a
10 continuación, se llenan en una cápsula de gelatina dura convencional.

Ejemplo 2:

Comprimido que contiene dobesilato cálcico:

Dobesilato cálcico	0,200
0 g	

Almidón de maíz	0,065
0 g	
Lactosa	0,052
0 g	
Povidona K-30	0,017
5 g	
Monohidrato de ácido cítrico	0,012
5 g	
Estearato de magnesio	0,002
0 g	
Bisulfito de sodio	0,001
0 g	
<hr/>	
Peso total	0,350
0 g	

Las cantidades mencionadas de dobesilato cálcico, almidón de maíz, lactosa, povidona K-30, monohidrato de ácido cítrico, estearato de magnesio y bisulfito de sodio se mezclan bien en un agitador convencional y, a continuación, se comprimen en una prensa de compresión convencional para formar un comprimido.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS:

FÁRMACOS Y MATERIALES:

Sigma Chemical Co. (St. Louis, MO, EE.UU.)
suministró fenilefrina, norepinefrina (asterenol),
5 acetilcolina, indometacina, N^g-nitro-L-arginina (L-NNA),
apamina, caribdotoxina e hidroxipropil- β -ciclodextrina
(HP β CD). RBI (Natick, MA, EE.UU.) suministró el
miconazol. Laboratorios Dr. Esteve (Barcelona, España)
suministró el dobesilato cálcico (dihidroxi-2,5-
10 bencenosulfonato de calcio).

Análisis de datos:

Las respuestas de relajación se expresaron como
porcentaje de la relajación total (pérdida de tono)
15 inducida por la adición de 0,1 mM de papaverina HCl a las
cámaras al final del experimento. Todos los datos se
expresan como media \pm error estándar. Las curvas
completas de concentración-respuesta o frecuencia-
respuesta se obtuvieron y compararon con una prueba
20 estadística de análisis de varianza de dos factores
(ANOVA) utilizando el programa "StatView" para
ordenadores Apple. Las respuestas eréctiles se
determinaron por medición del área bajo la curva (AUC) de
los incrementos de la presión intracavernosa producidos
25 por la estimulación nerviosa cavernosa de rata,
normalizados por los valores medios de presión arterial.
Las curvas completas de frecuencia-respuesta se
compararon con una prueba ANOVA de dos factores.

Papel del FHDE en la relajación endotelio-dependiente de las tiras trabeculares del cuerpo cavernoso humano y de las arterias de resistencia del pene humano (ARPH):

En las tiras de tejido trabecular, la acetilcolina (AC; 1 nM a 10 μ M) provocó una relajación dependiente de la concentración que casi fue abolida tras el tratamiento combinado con el inhibidor de la NO sintetasa (NOS), la N^o-nitro-L-arginina (L-NNA; 100 μ M) y el inhibidor de la ciclooxigenasa (COX) indometacina (5 μ M). En las arterias penianas, por el contrario, aunque el tratamiento con L-NNA (100 μ M) e indometacina (5 μ M) redujo significativamente la relajación inducida por AC, se mantuvo un componente importante de la relajación de estas arterias. Las relajaciones inducidas por AC en presencia de inhibición por NOS y COX se abolieron por contracción de las ARPH con una concentración extracelular elevada de K⁺ (35 mM) o por tratamiento de las arterias con una combinación de bloqueadores de los canales de K⁺ dependientes de Ca²⁺, la apamina (APA; 100 nM) y la caribdotoxina (CTX; 100 nM).

Efectos del dobesilato cálcico en la relajación endotelio-dependiente del músculo liso peniano humano:

El dobesilato cálcico (10 μ M) potenció considerablemente la relajación inducida por AC de las ARPH. Esta potenciación por el dobesilato cálcico (10 μ M) no se vio significativamente afectada por la inhibición

combinada de NOS y COX, pero se vio abolida al exponer las arterias a una concentración elevada de potasio (35 mM).

La exposición de las ARPH a una combinación de APA
5 (10 nM) y CTX (100 nM) , que bloqueó la relajación inducida por AC resistente a la inhibición NOS y COX, abolió los efectos de potenciación del dobesilato cálcico. Finalmente, el miconazol (0,3 mM) redujo
10 dobesilato cálcico de la relajación inducida por AC de las ARPH, resistente a la inhibición NOS y COX.

Efectos del dobesilato cálcico en las respuestas eréctiles de ratas anestesiadas:

La estimulación eléctrica del nervio cavernoso en
15 ratas anestesiadas produjo incrementos de la presión intracavernosa (PIC) dependientes de la frecuencia que no se modificaron por el tratamiento con el vehículo (HP β CD al 20%). La administración intravenosa de dobesilato cálcico (10 mg/kg) favoreció significativamente las
20 respuestas eréctiles a la estimulación nerviosa cavernosa.

Los resultados arriba mencionados demuestran que el FHDE participa en la relajación endotelio- dependiente de las arterias de resistencia del pene humano. Se demostró
25 la regulación del FHDE por dobesilato cálcico.

La concentración del dobesilato cálcico utilizada en los experimentos *in vitro* antes descrita se sitúa en el rango de los niveles plasmáticos conseguidos después de

-27-

una dosis oral < 500 mg. Incluso esta pequeña dosis de dobesilato cálcico produce un aumento de las respuestas eréctiles.

8

4

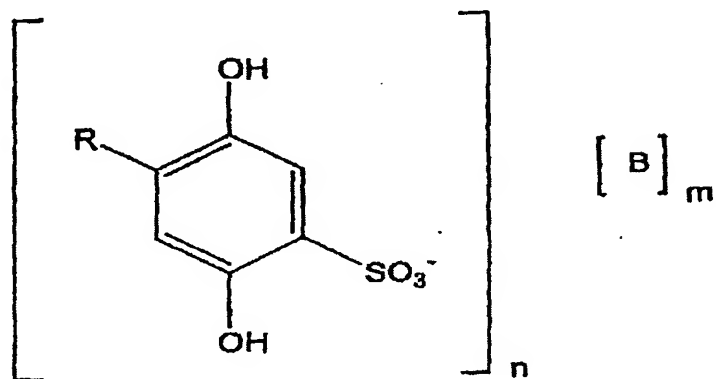
2

2

REIVINDICACIONES

1. Uso de al menos uno de los compuestos 2,5-dihidroxibencenosulfónicos de la fórmula general I,

5



donde

10

R representa H o SO_3^- ,

B representa al menos un catión;

n representa 1 ó 2;

m representa 1 ó 2,

15

opcionalmente en forma de un solvato farmacéuticamente aceptable para la fabricación de un medicamento para la regulación de la síntesis del óxido nítrico (ON) y/o regulación del FHDE (factor

hiperpolarizador derivado del endotelio) en el endotelio de humanos o animales, administrándose el medicamento a una dosis diaria de < 500 mg de los compuestos de la fórmula general I arriba mencionados.

5

2.Uso según la reivindicación 1, caracterizado porque el (los) catión(es) B se selecciona(n) a partir del grupo consistente en Ca^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ y $[\text{NH}_4\text{R}_x]^+$, siendo x 0, 1, 2, 3 ó 4 y R representa un radical alquilo- C_{1-4} ramificado o no ramificado que puede ser igual o diferente para $x > 1$.

3.Uso según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general I es 2,5 dihidroxibencenosulfonato de calcio (dobesilato cálcico).

4. Uso según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general I es dietilamin- 2,5-dihidroxibencenosulfonato (etamsilato).

5.Uso según las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque el compuesto de la fórmula general I es bis(dietilamin)-2,5-dihidroxibenceno-1,4-disulfonato (persilato).

6. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque el medicamento se administra a una dosis diaria de los componentes de la fórmula general I de 100 a < 500 mg, preferentemente a dosis de 150 a 450 mg y, más preferentemente aún, a dosis de 200 a 400 mg.

7. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1- 6 para profilaxis y/o tratamiento de trastornos basados en una alteración de la producción de óxido nítrico (ON) y/o una alteración de la regulación de la función del FHDE.

8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 7, para profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la microcirculación.

15

9. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para profilaxis y/o tratamiento de la retinopatía.

10. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para profilaxis y/o tratamiento de la disfunción sexual, preferentemente de la disfunción eréctil.

11. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para profilaxis y/o tratamiento de trastornos renales.

25

12. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la microcirculación coronaria

5 13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8, para profilaxis y/o tratamiento de trastornos de la microcirculación arterial periférica.

10 14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 13, caracterizados porque el medicamento es adecuado para la administración oral .

15 15. Uso según la reivindicación 14, caracterizado porque el medicamento se encuentra en forma de comprimido, cápsula o suspensión.

20 16. Uso según la reivindicación 14, caracterizado porque el medicamento se encuentra en forma de multipartículas, preferentemente en pellets o gránulos, opcionalmente comprimidos en un comprimido, llenados en una cápsula o suspendidos en un líquido adecuado.

25 17. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 - 16, caracterizados porque el medicamento comprende al menos uno de los compuestos de la fórmula general I, al menos parcialmente en forma de liberación sostenida.

18.Uso según la reivindicación 17, caracterizado porque el medicamento posee al menos un recubrimiento o una matriz que comprende al menos un material de liberación sostenida.

5

19.Uso según la reivindicación 18, caracterizado porque el material de liberación sostenida se basa en un polímero natural semisintético o sintético, no hidrosoluble, opcionalmente modificado, o en una cera, o 10 grasa, o alcohol graso, o ácido graso natural semisintético o sintético, o en una mezcla de al menos dos de los compuestos arriba mencionados.

20.Uso según la reivindicación 19, caracterizado 15 porque el polímero no hidrosoluble se basa en una resina acrílica que preferentemente se selecciona a partir del grupo de poli(met)acrilatos, polidialquilamino(C_{1-4})alquilo(C_{1-4}) (met)acrilatos y/o copolímeros, o una mezcla de al menos dos de los polímeros arriba 20 mencionados.

21.Uso según la reivindicación 19, caracterizado porque los polímeros no hidrosolubles son derivados de celulosa, preferentemente alquilcelulosa, y más 25 preferentemente etilcelulosa o ésteres de celulosa.

22.Uso según la reivindicación 19, caracterizado porque la cera es cera de camauba, cera de abejas,

glicerolmonoestearato, glicerolmonobehenato,
glicerolditripalmitoestearato, cera microcristalina,
alcohol cetílico, alcohol cetilestearílico o una mezcla
de al menos dos de estos componentes.

5

23. Uso según las reivindicaciones 19 a 22,
caracterizado porque los polímeros se han utilizado en
combinación con uno o más plastificantes.

10 24. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 14 a
23, caracterizado porque el medicamento incorpora un
recubrimiento entérico.

15 25. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a
24, caracterizado porque el medicamento incorpora al
menos un recubrimiento de liberación inmediata que
comprende al menos uno de los compuestos de la fórmula
general I.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.